Das geschlechtsdifferente Verhalten der freien 17-Hydroxycorticosteroide im Plasma nach peroralen Prednisolongaben

Doris Kopetz

1964

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548306_0076

Aus der II. Medizinischen Klinik
der Universität München
Direktor: Prof. Dr. Dr. G. Bodechtel

Das geschlechtsdifferente Verhalten der freien 17-Hydroxycorticosteroide im Plasma nach peroralen Prednisolongaben

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Doris Kopetz
aus Düsseldorf

München 1964

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN -

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent: Privatdozent Dr. K. Schwarz
Korreferent: Prof. Dr. Dr. G. Bodechtel
Dekan: Prof. Dr. O. Hug

Tag der mündlichen Prüfung: 8. 10. 1964

Herrn Professor Dr.Dr. G. Bodechtel
danke ich für die Bereitstellung eines
Arbeitsplatzes an seiner Klinik,
Herrn Privatdozent Dr. K. Schwarz
für die Überlassung des Themas und
seine Anleitung zu experimentellem
Arbeiten.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Problemstellung	1
Methodik und Versuchsanordnung	2
Stoffwechsel der Nebennierenrindenhormone . . .	4
Ergebnisse	6
Diskussion	13
Zusammenfassung	21
Literaturverzeichnis	23

Abkürzungsverzeichnis

ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
CBG	Cortisol binding globulin
CS	Corticosteroide
NNR	Nebennierenrinde
PBI	Protein bound iodine
17-OHCS	17-Hydroxycorticosteroide
TPN	Triphosphopyridinnukleotid
TPNH	reduziertes Triphosphopyridinnukleotid

Problemstellung

Nicht nur der Phänotyp mit den primären und sekundären Geschlechtsmerkmalen, sondern auch der Stoffwechsel lassen besondere Unterschiede zwischen dem männlichen und weiblichen Geschlecht erkennen. Neuere biochemische Untersuchungen haben verschiedene geschlechtsdifferente Stoffwechselbefunde erbracht, die für die Biologie und klinische Medizin Bedeutung erlangt haben. Neben dem typischen Verhalten der Sexualhormone finden sich auch deutliche Unterschiede im Stoffwechsel anderer Hormongruppen. So ließen sich tierexperimentell für den metabolischen Abbau der Nebennierenrinden-(NNR)-Hormone Geschlechtsdifferenzen in der Leber nachweisen (1). Beim Menschen führt ein erhöhter Östrogenspiegel zu einer deutlichen Zunahme der NNR- und Schilddrüsen-Hormone im Blut, was auch durch exogene Zufuhr bei Frau und Mann reproduziert werden kann.

Unter dem Einfluß von Östrogenen konnte PETERSON (2) eine signifikante Verlängerung der Halbwertszeit von exogen zugeführtem Cortisol nachweisen.

Die erwähnten Unterschiede im Abbau der NNR-Steroide in Tierversuchen sowie die Verlängerung der biologischen Halbwertszeit exogen zugeführten Cortisols nach Östrogenbehandlung lassen daran denken, daß auch den aus therapeutischen Gründen zugeführten Steroiden bei Mann und Frau unter physiologischen Östrogenkonzentrationen eine unterschiedliche Verweildauer im Kreislauf zukommt. Diese Annahme wird gestützt durch Untersuchungen von ABELSON und BORCHERDS (3), die bei Bestimmung des Plasmacortisolspiegels eine eindeutige Geschlechtsdifferenz nach peroraler Zufuhr von Cortisol feststellen konnten. Die vorliegenden Untersuchungen sollen die Veränderungen des Plasmaspiegels der NNR-Steroide nach peroralen Gaben von Prednisolon als freiem Alkohol und eines Prednisolon-

esters, nämlich des Acetats, bei männlichen und weiblichen Personen in getrennten Versuchsreihen bestimmen.

Diese Fragestellung ist heute von besonderem Interesse, weil die Corticosteroidtherapie bei verschiedensten Krankheiten eine große Indikationsbreite einnimmt und gerade die orale Therapie mit Prednisolon am meisten bevorzugt wird. Verschiedenheiten im Stoffwechsel solcher synthetischer Corticosteroide (CS) könnten Konsequenzen für Dosis oder Applikationsart bei weiblichen oder männlichen Patienten zur Folge haben.

Methodik und Versuchsanordnung

PORTER und SILBER (4) beschrieben eine Farbreaktion, mit der 17-alpha-21-dihydroxy-20-keto-Steroide bestimmt werden können. Diese sog. "Porter-Silber-Chromogene" geben in saurer Lösung mit Phenylhydrazin eine gelbe Farbe mit dem Absorptionsmaximum bei 410 mμ. Mit dieser Farbreaktion bestimmt man vorwiegend Cortisol (80%), ferner noch Cortison, Tetrahydrocortisol und Tetrahydrocortison. Die Reinigung erfolgt nach der Methode von NELSON/SAMUELS (5), modifiziert nach EIK-NES (6).

Für unsere Untersuchungen wurden 10 Frauen im Alter von 19 - 72 J. (Durchschnittsalter 31 J.) und 15 Männer im Alter von 27 - 60 J. (Durchschnittsalter 43 J.) ausgewählt, die weder an einer Erkrankung der Leber noch des Verdauungstraktes noch an innersekretorischen Störungen litten.

Die Patienten bekamen 1 mg Prednisolon pro kg Körpergewicht per os nüchtern um 8 Uhr morgens. Bei 6 Frauen gaben wir das in der Klinik ebenso wie Prednisolon häufig verabreichte Prednisolonacetat in der gleichen Dosierung. Es wurde vor der Prednisolon-Applikation und dann in stündlichen Abständen bis 4 Stunden nach Einnahme der Tabletten

Blut entnommen. Die Patienten blieben in dieser Zeit nüchtern, Medikamente waren abgesetzt. Das Blut wurde gleich nach Entnahme mit Heparin versetzt und zentrifugiert. Danach wurden sofort 10 ccm Plasma abgehoben.

Reagentien:

1. Chloroform p.a. Merck, am Versuchstag über Kaliumcarbonat redestilliert,
2. Methanol p.A. Merck, kurz vor jedem Versuch über Diphenylhydrazin destilliert,
3. 1/10 n Natronlauge,
4. Na_2SO_4 wasserfrei,
5. Schwefelsäure,
6. Absoluter Alkohol p.a. Merck,
7. Phenylhydrazin p.a. Merck, gereinigt durch dreifache Umkristallisation in absolutem Alkohol,
8. Florisil, 60/100 Mesh von der Floridingesellschaft (USA), in absolutem Alkohol 24 Stunden gewaschen, 36 Stunden bei 200°C getrocknet und am Tage des Versuchs 4 Stunden bei 600°C aktiviert.

Im einzelnen erfolgte die Bestimmung folgendermaßen: 10 ccm Plasma wurden dreimal mit Chloroform (30, 25 und 20 ccm) durch Schütteln extrahiert, die Extrakte vom Überstand getrennt und dann dreimal mit 6 ccm 1/10 n Natronlauge versetzt, wobei der Überstand mit verseiften Lipoiden und Verunreinigungen verworfen wurde. Die restliche im Extrakt verbliebene Natronlauge wurde durch viermaliges Schütteln mit je 5 ccm aqua bidest., die Wasserreste wiederum durch Filtern mit Na_2SO_4, entfernt. Der so gereinigte Extrakt wurde im Wasserbad bei 45-50°C zur Trockne eingeengt. Den Trockenrückstand haben wir dann in 5 ccm Chloroform aufgelöst und durch eine Chromatographie-Säule geschickt, die mit 3 g Florisil gefüllt und mit 15 ccm Chloroform gespült worden war. Florisil absorbiert die in Chloroform gelösten Steroide. Nun wurden mit 25 ccm Chloroform und 25 ccm 2%igem Methanol/Chloroform

Lipoide und ein Teil der Steroide entfernt und schließlich mit 40 ccm 25%igem Methanol/Chloroform die zu bestimmenden 17-Hydroxy-corticosteroide eluiert. Das Eluat wurde bei 45-50°C zur Trockene eingeengt.

Der Trockenrückstand wurde in 0,4 ccm gereinigtem Methanol und 0,6 ccm Phenylhydrazinschwefelsäure gelöst (16 mg Phenylhydrazin und 10 ccm H_2SO_4 (62:38)). Diese Lösung - für eine Stunde in ein Wasserbad von 60°C eingebracht - wurde mit Wasserstrahlpumpe filtriert, in Mikrocuvetten gefüllt und im Eppendorf-Photometer bei 405 mμ optischer Dichte abgelesen. Von den Chromatographiesäulen an lief ein Leerversuch mit, der mit Dichte = 100 den Bezugswert lieferte. Nach einer Tabelle wurde die Extinktion ermittelt, die, mit dem Umrechnungsfaktor 15,33 multipliziert, die Cortisol-Konzentration in gamma% angibt.

Da die Cortisolproduktion durch die Prednisolongaben gehemmt wurde, entsprach der gefundene Anstieg der Werte der Konzentration von Prednisolon im Plasma.

Stoffwechsel der Nebennierenrindenhormone

In der Nebennierenrinde wurden 42 verschiedene Steroide nachgewiesen, von denen aber nur sieben eine biologische Wirkung besitzen: Cortisol, Corticosteron, Cortexon, Cortison, Reichstein S, 11-Dehydro-Corticosteron und Aldosteron (7).

Im NNR-Venenblut fand man an wirksamen Substanzen Cortisol (70%), Corticosteron (15%), Aldosteron (1%). Der Rest wird gebildet von Cortison u.a.
Bei Betrachtung der Wirkung der Hormone fand man

1. solche, die vorwiegend auf den Mineralhaushalt (Aldosteron)
2. solche, die vorwiegend auf den Kohlenhydrathaushalt wirken (Cortisol, Corticosteron), und
3. Androgene aus der NNR.

Die Synthese der Hormone ist aus dem folgenden Schema zu ersehen: (Man nimmt an, daß die Synthese vom Cholesterin ausgeht.) (Abb. 1)

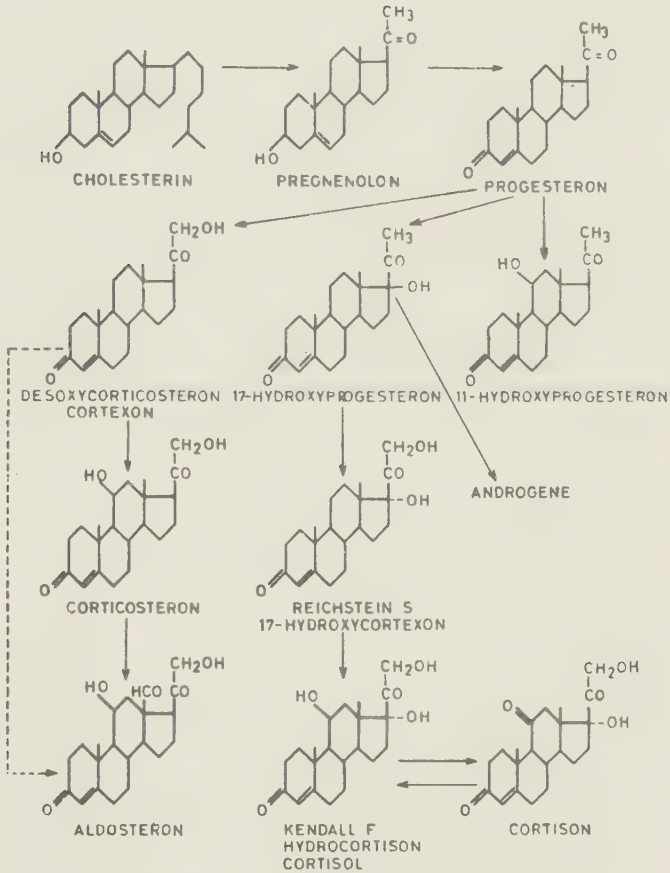


Abb. 1

Die Bildung und Abgabe der Corticosteroide aus der NNR wird gesteuert durch das vom Hypophysenvorderlappen gebildete adrenocorticotrope Hormon, das selbst wieder gesteuert wird durch den Corticosteroidspiegel im Blut (Feedback-Mechanismus). Aldosteron wird durch Elektrolytänderungen im Blut reguliert.

Abbau und Inaktivierung gehen in der Leber vonstatten und zwar (2, 8)

1. Sättigung der delta 4-5 Doppelbindung des A-Ringes durch die 5-alpha- oder 5-beta Dihydrocortisoldehydrogenase (TPN als Coenzym),
2. Umwandlung der 3-Ketogruppe zur alkoholischen Hydroxylgruppe durch die 3-beta-Hydroxy-Steroiddehydrogenase (das sind die Tetrahydro- und Allo-Tetrahydrometaboliten),
3. Umwandlung der Hydroxygruppe an C_{20} zur Ketogruppe, durch die C-20-Reduktase. (Metaboliten mit Glycerol-Seitenkette an C_{17})

In der Leber werden die inaktivierten Verbindungen an Glukuronsäure und Schwefelsäure gekoppelt und in der Niere ausgeschieden.

Ergebnisse

In den folgenden Tabellen sind die Ergebnisse unserer Untersuchungen dargelegt. Wir gaben sowohl Frauen als auch Männern Prednisolon p.o. und bestimmten den Cortisolspiegel im Plasma. In den Tabellen sind im einzelnen angegeben: Alter, Größe, Gewicht der Patienten, zugeführtes Prednisolon in mg und das gefundene Cortisol γ %. Das Prednisolon wurde direkt nach der ersten Blutentnahme zugeführt (Pfeil). Weiterhin sind angegeben die Mittelwerte ($M = \frac{\varepsilon}{n}$), die Standardabweichungen ($\sigma = \sqrt{\frac{\varepsilon d^2}{n-1}}$) und die mittleren Standardabweichungen ($\sigma M = \frac{\sigma}{\sqrt{n}}$).

In den ersten beiden Tabellen sind die mit weiblichen Patienten durchgeführten Untersuchungen zusammengestellt, und zwar in

Tabelle 1 nach Prednisolongaben,
in Tabelle 2 nach Prednisolonacetat.

In Tabelle 3 finden sich die Ergebnisse der Untersuchungen bei männlichen Patienten nach Prednisolongaben.

Die bei diesen Untersuchungen gefundenen Mittelwerte und σM sind im einzelnen aufgezeichnet in Abb. 2, 3 und 4 und zum Vergleich zusammen graphisch dargestellt in Abb. 5.

In Tabelle 4 sind die Untersuchungsergebnisse der Frauen nach Prednisolonacetat mit den Ausgangswerten verglichen, also der 8-Uhr-Wert mit jeweils dem 9-, 10-, 11-, 12-Uhr-Wert, wobei $MD = M_1 - M_2$ $\sigma MD = \sqrt{\sigma M_1^2 + \sigma M_2^2}$. Die Wahrscheinlichkeit p findet sich in der letzten Spalte. Nach Prednisolonacetat fanden wir jedoch keinen signifikanten Anstieg.

Tabelle 5 zeigt den Vergleich der bei Männern und Frauen gefundenen Werte, wobei jeweils 8-Uhr-Wert mit 8-Uhr-Wert usw. verglichen wurde. Wir fanden einen signifikanten Unterschied des Anstieges der Werte in der 2., 3. und 4. Stunde nach Prednisolonapplikation.

In Tabelle 6 vergleichen wir die gefundenen Werte der Frauen, die Prednisolon bekamen, mit denjenigen, die Prednisolonacetat erhielten. Wir fanden auch hier eine Signifikanz in der 1., 2. und 3. Stunde nach Gabe des Hormonpräparates.

Nr.	Pat.	Alter Jahre	Gew. kg	Größe cm	mg Pred-ni-solon	↓ γ% Cortisol				
						8 h	9 h	10 h	11 h	12 h
1	Ed.	29	117	176	115	13,20	42,30	48,90	–	–
2	Ga.	36	67	167	70	8,59	18,32	25,48	18,76	–
3	Kö.	19	50	162	50	14,89	12,42	16,10	38,10	31,00
4	Tha.	23	67	172	55	5,92	21,90	28,70	15,25	15,25
5	Rei.	29	64	156	65	15,65	21,00	29,80	28,10	19,15
6	Ru.	56	75	164	75	–	22,82	14,12	21,00	25,60
7	Sch.	53	75	165	75	9,35	24,20	30,80	25,60	10,90
8	Ze.	25	60	167	60	5,52	21,90	34,10	16,10	32,80
9	Mi.	22	64	172	65	5,92	3,76	17,45	11,28	–
10	Bei.	18	73	175	75	9,35	–	–	31,68	–
					M	9,82	20,96	27,27	22,87	22,45
					σ	3,94	10,29	10,81	8,68	8,79
					σM	1,31	3,43	3,60	2,89	3,58

Tab. 1

Untersuchungsergebnisse bei weiblichen Patienten nach Prednisolongaben in mg (↓).

Nr.	Pat.	Alter Jahre	Gew. kg	Größe cm	mg Pred-ni-solon	↓ γ% Cortisol				
						8 h	9 h	10 h	11 h	12 h
1	Ho.	48	48	167	50	6,67	7,06	8,58	7,82	7,82
2	Br.	18	78	168	80	23,70	10,89	22,85	21,95	20,10
3	We.	41	44	158	45	7,06	13,18	19,18	13,18	14,86
4	Sch.	20	56	156	55	17,88	6,67	17,90	15,64	17,50
5	Schn.	15	54	165	55	19,64	10,11	14,78	13,20	14,85
6	Da.	38	61	162	60	2,76	7,44	4,14	10,11	4,14
					M	12,95	9,22	14,57	13,65	13,21
					σ	8,52	2,59	7,01	4,89	6,43
					σM	3,48	1,06	2,87	1,99	2,63

Tab. 2

Untersuchungsergebnisse bei weiblichen Patienten nach Prednisolonacetatgaben in mg (↓).

Nr.	Pat.	Alter Jahre	Gew. kg	Größe cm	mg Pred-ni-solon	↓ γ% Cortisol				
						8 h	9 h	10 h	11 h	12 h
1	Esch.	44	55	175	55	12,42	46,80	5,91	–	–
2	Pa.	36	87	180	87	15,95	22,42	13,65	21,0	20,55
3	Fr.	38	103	181	102	16,55	14,11	25,60	21,30	12,65
4	Hi.	35	54	167	52	9,55	9,55	6,66	7,06	6,30
5	Schl.	44	66	168	65	15,80	16,50	20,70	11,18	12,65
6	Dr.	44	78	162	77	6,14	12,05	17,49	12,41	9,72
7	Za.	56	73	165	67	10,11	14,10	15,69	9,36	–
8	Mo.	47	67	174	65	7,75	12,05	32,50	21,50	7,66
9	Su.	28	62	171	62	–	26,15	27,18	15,65	14,72
10	Gei.	35	59	160	60	4,91	17,09	13,20	3,76	8,12
11	Wei.	53	64	156	62	12,02	10,90	11,29	14,10	7,81
12	Ot.	60	79	176	80	18,22	20,50	21,20	19,15	9,35
13	Zak.	59	68	170	67	10,91	25,60	21,10	24,20	35,05
14	Schö.	27	89	182	90	7,82	10,51	10,11	–	14,85
15	Fe.	37	70	172	70	13,20	31,90	18,22	21,90	15,25
					M	11,53	19,35	17,37	15,58	13,44
					σ	4,10	10,10	7,58	5,55	7,64
					σM	1,1	2,61	2,02	1,54	2,12

Tab. 3

Untersuchungsergebnisse bei männlichen Patienten nach Prednisolongaben in mg (↓).

	8h/9h	8h/10h	8h/11h	8h/12h
MD	3,73	1,62	0,70	0,26
σMD	3,65	4,52	4,01	5,39
p<	0,4	0,8	0,9	0,9

Tab. 4 Vergleich der Normalmittelwerte (8 h) mit den Mittelwerten nach Prednisolonacetatgaben bei 6 Frauen.

	8 h	9 h	10 h	11 h	12 h
MD	1,71	1,61	9,90	7,29	9,01
σMD	1,71	4,31	4,14	3,27	4,16
p<	0,4	0,8	0,05	0,05	0,05

Tab. 5 Vergleich der zeitlich entsprechenden Mittelwerte der männlichen und weiblichen Patienten untereinander vor und nach Prednisolongaben.

	8 h	9 h	10 h	11 h	12 h
MD	3,13	11,74	12,70	9,22	9,24
σMD	3,72	3,59	4,61	3,51	4,44
p<	0,5	0,01	0,02	0,02	0,1

Tab. 6 Vergleich der Mittelwerte nach Prednisolon- und nach Prednisolonacetatgaben bei Frauen.

Mittelwerte und σM des Cortisols im Plasma in γ%
nach Prednisolon p.o. bei Frauen

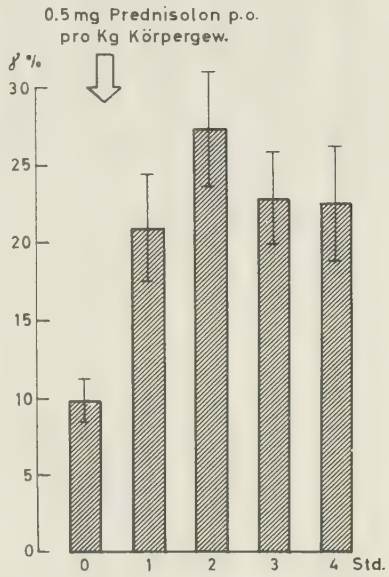


Abb. 2

Mittelwerte und σM des Cortisols im Plasma in γ%
nach Prednisolonacetat bei Frauen

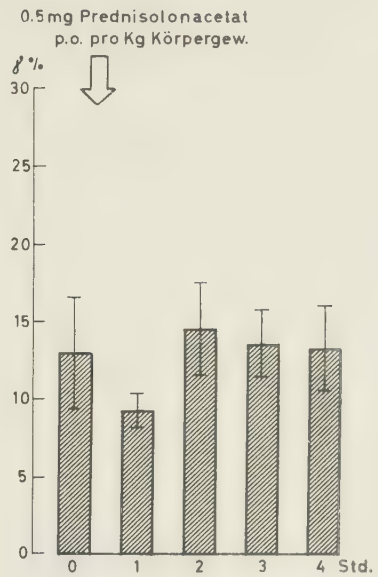


Abb. 3

Mittelwerte und σM des Cortisols im Plasma in γ% nach Prednisolon p.o. bei Männern

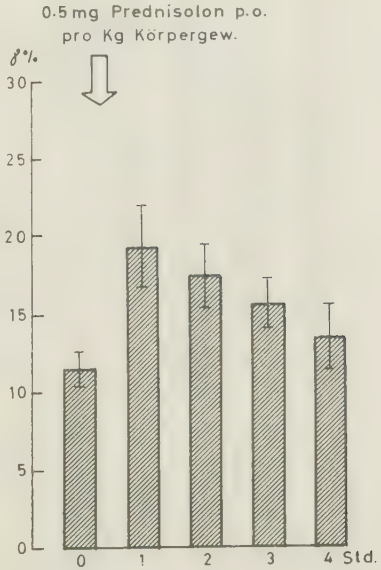
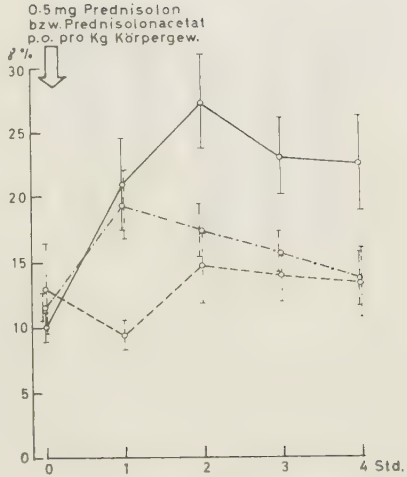


Abb. 4



Mittelwerte und σM des Cortisols im Plasma in γ% nach Prednisolon p.o. bei Frauen

Mittelwerte und σM des Cortisols im Plasma in γ% nach Prednisolon p.o. bei Männern

Mittelwerte und σM des Cortisols im Plasma in γ% nach Prednisolonacetat p.o. bei Frauen

Abb. 5

Diskussion

Die Bestimmung des Plasmaspiegels der 17-Hydroxycorticosteroide (17-OHCS) nach oraler Zufuhr von Prednisolon über 4 Stunden ergab einen signifikanten Geschlechtsunterschied.

Bei Frauen steigt der CS-Spiegel auf absolut höhere Werte an als bei Männern und scheint etwas flacher abzufallen. Der Höchstwert der Kurve wird bei Frauen nach 2 Stunden, bei Männern schon nach einer Stunde erreicht, aber auch der nach einer Stunde gefundene Mittelwert liegt bei Frauen höher als bei Männern.

Zur Erklärung dieser Beobachtung sind bereits gesicherte Geschlechtsdifferenzen im Steroidmetabolismus der Leber sowie der Eiweißbindung und damit des Transports und des Turnovers heranzuziehen. Eine Beteiligung des Nebennieren-Hypophysensystems an diesem Phänomen scheidet aus. Es wurden zwar wiederholt Unterschiede in der Sekretionsleistung der Nebennierenrinde weiblicher und männlicher Tiere, insbesondere von Ratten, beschrieben - auf die wir unten noch zu sprechen kommen -, in unseren Versuchen wird jedoch durch die Zufuhr exogener Steroide die Nebennierenrindensekretion stillgelegt.

Zahlreiche Ergebnisse über Geschlechtsdifferenzen des Steroidmetabolismus stammen von Tierversuchen. Diese sind jedoch nur mit äußerstem Vorbehalt auf menschliche Verhältnisse zu übertragen.

Weibliche Ratten haben schwerere Nebennieren als männliche Tiere (9). Dieser Dimorphismus wird vermutlich durch die Hypophyse vermittelt, da er nach Hypophysektomie verschwindet. Es handelt sich allerdings um eine artspezifische Erscheinung, da beispielsweise das Gewichtsverhältnis bei einem anderen Nagetier, nämlich dem Goldhamster, in bezug auf die Geschlechter ein umgekehrtes Verhalten zeigt.

Weibliche Rattennebennieren produzieren entsprechend ihrem größeren Gewicht eine größere Menge wirksamer Rindenhormone. GLENISTER und YATES (10) fanden im NN-Venenblut weiblicher Tiere mehr als 2 mal soviel Corticosteron als bei männlichen Tieren. Bei ihren Untersuchungen bestand eine gute Korrelation zwischen der Hormonproduktion und der Kapazität der Leber zu deren Inaktivierung. Die Leber fertiler weiblicher Ratten besitzt eine etwas mehr als doppelte Kapazität zur Reduktion des A-Ringes der CS im Vergleich zu männlichen Tieren. Dieser erhöhten Abbaufähigkeit der Leber weiblicher Ratten entspricht eine verkürzte biologische Halbwertszeit von Corticosteron bei diesen Tieren. Der Bevorzugung der Ring-A-Reduktion durch weibliche Ratten steht eine gesteigerte Seitenkettenreduktion bei Rattenmännchen gegenüber (HAGEN (11), YATES und Mitarbeiter (1), FORCHIELLI und Mitarbeiter (12) und KITAY (13)).

Unter Zufuhr von Östradiol wird bei männlichen Ratten die Seitenkettenreduktion gehemmt, umgekehrt wird durch Testosteron bei weiblichen Ratten die Ring-A-Reduktion verlangsamt. Als wahrscheinliche Ursache des gesteigerten Ring-A-Abbaues weiblicher Tiere finden YATES und Mitarbeiter (1) eine auf das 10-fache erhöhte $_4$-Steroidhydrogenaseaktivität. Die Kastration männlicher Tiere führt zu einer Zunahme der Fermentaktivität.

Eine weitere Beeinflussung eines Ferments durch Keimdrüsenhormone zeigt die Untersuchung der Glukose-6-Phosphatase-Aktivität (SHULL und BAUTISTA (14)). In der Leber weiblicher Ratten findet sich eine über 40% geringere Aktivität als bei männlichen Ratten. Diese Differenz läßt sich durch Testosteron vermindern. Ebenso lassen sich aus der Leber weiblicher Tiere größere Mengen von Glukose-6-Phosphatdehydrogenase und 6-Phosphoglukonsäuredehydrogenase isolieren (10). Beide Enzyme katalysieren Reaktionen, die ener-

giereiche Phosphate liefern. TPNH spielt eine wichtige Rolle als Wasserstoffdonator für die Ring-A-Reduktion und die Seitenkettenreduktion der CS in der Leber (15, 16, 17, 18). Dieses erhöhte Angebot von TPNH könnte somit auch zur Erklärung der größeren Inaktivierungskapazität der weiblichen Rattenleber herangezogen werden. Der gesteigerten Produktionskapazität der weiblichen NNR mancher Tiere steht eine entsprechend erhöhte Fähigkeit zur Inaktivierung von CS in der Leber gegenüber, wodurch das Gleichgewicht im Regulationssystem der CS wiederhergestellt wird.

Widersprechend zu den oben angeführten Ergebnissen ist eine Beobachtung von McKERNS u.a. (19), wonach Diäthylstilböstrol bei Inkubation mit Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase die Reduktion des anschließend zugesetzten TPN deutlich vermindert.

Diese Erörterungen sollten unsere gegenwärtigen Kenntnisse der Geschlechtsdifferenzen im Steroidabbau der Leber darlegen. Für unsere Ergebnisse haben sie nur sehr begrenzten Wert, da die Artspezifität, wie schon betont, im CS-Stoffwechsel eine entscheidende Rolle spielt und entsprechende Untersuchungen beim Menschen nicht vorliegen. Darüber hinaus wird Prednisolon wohl in der Rattenleber (3), aber nicht durch die menschliche Leber durch Reduktion inaktiviert, sondern zu 95% unverändert im Urin ausgeschieden (SLAUNWHITE und SANDBERG (20)). Die von uns beobachtete Geschlechtsdifferenz kann also mit einer unterschiedlichen Abbaurate des zugeführten synthetischen CS in der Leber nicht erklärt werden.

Als nächste Möglichkeit, die sich zur Erklärung unserer Ergebnisse anbietet, ist die Beeinflussung der Eiweißbindung der CS durch Keimdrüsenhormone zu diskutieren. DAUGHADAY (21) berichtete 1956 über eine Eiweißkomponente des Plasmas mit einer

sehr hohen Bindungsaffinität für Cortisol und Corticosteron. Das in geringer Konzentration im Plasma zu findende Protein nannte er corticosteroid binding globulin (CBG), SLAUNWHITE und SANDBERG, die diesen Befund bestätigen konnten, schlagen den Namen Transcortin in Analogie zum Transferrin vor. Cortisol kann bis zu einer Konzentration von 20-25 µg% an Transcortin gebunden werden. Unter physiologischen Bedingungen ist der Hauptteil des Cortisols - 68,5% - an CBG, 24% an Albumin gebunden und 7,5% sind frei. Mit steigender Konzentration über 30-40 µg% nimmt der an Albumin gebundene Anteil zu. Die Kapazität des Albumins ist praktisch unbegrenzt, die Bindung allerdings auch weniger fest, Albumin zu Transcortin verhält sich in bezug auf die Bindungsaffinität wie 1 : 6000. Eine noch geringere Festigkeit hat die Bindung von CS an rote Blutkörperchen, wie sie von PETERSON (23) und von FARESE und PLAGER (24) beschrieben wurde. Sie erreicht erst bei hohen Konzentrationen (über 80 µg%) ins Gewicht fallende Werte.

Es ist wichtig zu betonen, daß bei Erhöhung der CS-bindenden Komponenten im Blut die Menge des freien und biologisch wirksamen Cortisols nach Einstellung eines neuen Gleichgewichtszustandes unverändert bleibt. Eiweißgebundenes Cortisol erweist sich bei Untersuchungen im Leberglykogenerhaltungstest als inaktiv (SLAUNWHITE u. Mitarbeiter (25)). Das CBG oder Transcortin konnte vor kurzem durch SEAL und DOE (26) isoliert werden. Es handelt sich um ein Glykoproteid, das im Bereich des $Alpha_1$-Globulins wandert.

Die Bindungskapazität der Plasmaeiweißkörper für CS nimmt in der Schwangerschaft und unter Zufuhr exogener Östrogene wesentlich zu. Als Folge der Erhöhung der Eiweißbindungskapazität steigt die Konzentration der Plasma-17-OHCS an (SLAUNWHITE und SANDBERG (22)). Die erhöhte Eiweißbindung der CS und damit Vermehrung nur des biologisch inaktiven Anteils erklärt das Fehlen des Hypercorticismus und

das Nichtansprechen des physiologischen Regelmechanismus des Hypophysen-NNR-Systems bei Patienten, die lange Zeit mit Östrogenen behandelt wurden. Obwohl nämlich der Spiegel der Plasma-17-OHCS den beim Cushing-Syndrom gefundenen Werten entspricht, fehlen alle typischen Symptome dieses Krankheitsbildes. Unter den physiologischen NNR-Steroiden hat das CBG zu Cortisol und Corticosteron die größte Affinität. Die Unversehrtheit der 3-Keto, Δ-4-5-Struktur im Ring-A ist wesentlich für die volle Bindungsfähigkeit. Zusätzlich tragen die Hydroxylgruppen in 11-ß-, 17-Alpha- und 21-Stellung zur Stärke der CBG-Steroidbindung bei. Die 11-ß-Hydroxylgruppe ist hierbei von besonders großer Bedeutung. Cortison und das 11-Alpha-Hydroxy-Isomer des Cortisols werden durch CBG in viel geringerem Ausmaße gebunden als Cortisol und Corticosteron. Es ist für unsere Fragestellung wichtig, daß durch die Einführung einer Doppelbindung in C 1-2 Stellung die Bindungsfähigkeit nicht wesentlich verändert, dagegen die in 9-Alpha-Stellung mit Fluor substituierten Verbindungen erheblich schlechter gebunden werden (DAUGHADAY und MARIZ (27)). Die konjugierten Metaboliten des Cortisols gehen mit dem CBG keine Bindung ein (SANDBERG und SLAUNWHITE (28)). Diese Hormonbindung an Eiweißkörper stellt offenbar eine Schutzwirkung für den Abbau der Steroide in der Leber und für die Ausscheidung dar. Die biologische Halbwertszeit exogen zugeführten Cortisols wird nämlich nach Östrogenbehandlung signifikant verlängert (PETERSON (2)). Trotz des erheblichen Anstiegs der Plasma-17-OHCS bleibt die Urinausscheidung der Nebennierenrindensteroide normal oder wird bis 30-50% herabgesetzt.

Im Gegensatz zu Cortisol wird die Halbwertszeit von Cortison und der Dihydro- und Tetrahydrometaboliten, die wie oben erwähnt nur gering oder gar nicht durch das CBG gebunden werden, nach Östrogenbehandlung nicht verlängert.

Für das gleich stark wie Cortisol an CBG gebundene Prednisolon wäre also unter dem Einfluß von Östrogenen ebenfalls eine verlängerte biologische Halbwertszeit und ein größerer Anstieg des Plasmaspiegels zu erwarten. Das konnte auch von PETERSON (2) nachgewiesen werden, der bei einem Patienten, der wegen Gelenkrheumatismus mit 10-15 mg Prednisolon behandelt wurde, nach zusätzlichen Östrogengaben einen Anstieg des Plasma-CS-Spiegels von 6-9 µg% auf 67 µg%. Er konnte auch feststellen, daß es sich dabei ausschließlich um Prednisolon handelte.

Aufgrund unserer Untersuchungen lassen sich jedoch Unterschiede im Plasmaspiegel des oral zugeführten Prednisolons nicht erst nach pharmakologischen Östrogendosen, sondern bereits unter dem Einfluß des physiologischen Östrogenspiegels der Frau im Gegensatz zu männlichen Untersuchungspersonen feststellen. Die Frage nach dem Wirkungsmechanismus der durch Östrogene hervorgerufenen Steigerung des CBGs oder Transcortins ist vorläufig nur spekulativen Überlegungen zugänglich. Vieles spricht dafür, daß die Östrogene über eine Änderung der Leberfunktion zur Wirkung gelangen. Die Leber wird als das wichtige Organ der Plasmaproteinsynthese angesehen. Nicht nur die Albumine sondern auch die Globuline werden zum überwiegenden Teil in der Leber aufgebaut. KUKRAL und Mitarbeiter (29) konnten die Synthese von Alpha- und Betaglobulin mit Hilfe von markiertem Leucin in der Leber von Hunden nachweisen.

Veränderungen der Plasmaproteine unter der Einwirkung von Hormonen sind durchaus bekannt. So kommt es beispielsweise nach Adrenalektomie bei der Ratte zu einer Verminderung des Albumins und zu einer Vermehrung der Globuline (HARTMANN (30)). Bezeichnenderweise geht diese Vermehrung der Globuline nach Adrenalektomie mit einer gleichzeitigen Erhöhung des Spiegels der Trägerproteine der CS des Plasma

einher, wie WESTPHAL (31) beweisen konnte.

Allgemein bekannt ist heute die eiweißanabole Wirkung der Keimdrüsenhormone. Diese bezieht sich aber wesentlich mehr auf die androgenen Hormone und ihre Derivate als auf die Östrogene. Es wäre also eher ein umgekehrtes Verhalten der Plasmaproteine zu erwarten gewesen. Die Leber und die Leberproteine scheinen jedoch einem besonders weitgehenden Einfluß der Keimdrüsenhormone zu unterliegen! BENGMARK und Mit. (32) fanden eine Geschlechtsabhängigkeit der Empfindlichkeit der Rattenleber gegen Tetrachlorkohlenstoff. Die größere Anfälligkeit der weiblichen Leber ließ sich durch Testosteron herabsetzen. Umgekehrt konnte bei Untersuchungen einer anderen Arbeitsgruppe das Auftreten von Lebernekrosen nach Verabfolgung einer nekrogenen Hefediät durch Gaben von Östriol verhindert werden (33).
BOND u.a. (34) konnten in der Rattenleber geschlechtsspezifische Eiweißkörper nachweisen, deren Auftreten oder Verschwinden von den Sexualhormonen beeinflusst wird.
In Untersuchungen an der Leber konnte eine Steigerung des Hexosemonophosphatshunts durch Östrogene gesichert werden. Dieser stellt eine maßgebliche Quelle der Versorgung mit energiereichem Phosphat dar. Die Bereitstellung von energiereichem Phosphat ist eine Voraussetzung der Lipid- und Proteinsynthese in der Leber. Eine vermehrte Lipidsynthese konnte in Leberschnitten nach Behandlung mit östrogenen Hormonen gefunden werden. Über Untersuchungen der Proteinsynthese nach Östrogenbehandlung konnten wir keine entsprechenden Literaturangaben finden.

Auf die Leber als Ort der Synthese der zur Diskussion stehenden Trägerproteine deuten verschiedene Untersuchungsergebnisse. So konnten SZEGO und ROBERTS (35) sowie HORWITZ (36) die Leber als Ort der Eiweißbindung der Östrogene selbst wahrscheinlich machen. DAUGHADAY (37) fand eine

Verminderung des CBGs bei Leberkrankheiten. SCHWARZ und KOPETZ (38) konnten nachweisen, daß die östrogenbedingte Steigerung der Plasma-CS bei Lebercirrhosen ausbleibt. SANDBERG und SLAUNWHITE (28) fanden allerdings bei den von ihnen untersuchten Lebercirrhosen einen normalen Transcortinspiegel. Dieses Ergebnis muß nicht unbedingt gegen die Leber als Organ der Transcortinsynthese sprechen. Zunächst ist in dieser Arbeit keine Angabe über die Sicherung der Diagnose Lebercirrhose enthalten, aber auch wenn man diese als gesichert ansieht, bedeutet ein normaler Spiegel noch nicht, daß das Organ einer gesteigerten Syntheseleistung durch ein plötzlich erhöhtes Östrogenangebot ebenfalls gewachsen wäre.

Gegen eine normale Funktion der Eiweißsynthese und insbesondere gegen eine unveränderte Synthese des CBGs spricht bereits, daß der CS-Spiegel bei Lebercirrhosen mit dem in der Regel erhöhten Östrogenspiegel nicht erhöht gefunden wird.

Als Parallele bietet sich das Verhalten der Plasma-CS bei der latenten NNR-Insuffizienz an. Der Plasmaspiegel der CS kann normal sein, unter einer zusätzlichen Belastung durch Stress oder Zufuhr von exogenem ACTH kommt es zu keiner zusätzlichen Freisetzung von CS durch die unter bereits maximaler endogener ACTH-Stimulation stehenden NNR. Die Plasma-CS bleiben konstant, da die Funktionsreserve fehlt.

Weitgehende Ähnlichkeit der Untersuchungsergebnisse über das Verhalten des Plasma-CS nach Östrogenbehandlung finden sich bei gleicher Vorbehandlung auch beim Nachweis des eiweißgebundenen Jods (PBI) im Serum. Hier führen Östrogene zu einer Erhöhung, Androgene zu einer Senkung des Plasmaspiegels. Beide Effekte sind bei Lebercirrhosen nicht nachzuweisen (39), obwohl auch hier ein normaler oder leicht erniedrigter Spiegel des Trägerproteins, des

thyroxinbindenden Globulins, gefunden wird (TANAKA und STARR (40)).

Die Interpretation unserer Ergebnisse nach Gaben von Prednisolonacetat bei Frauen bleibt schwierig. Es kam nur zu einem leichten, nicht signifikanten Anstieg der Plasma-CS nach 2 Stunden. Eine Möglichkeit wäre, daß der Anstieg im Plasma durch die Veresterung verzögert wird und erst nach Abschluß unseres Versuchs, also nach 4 Stunden, erfolgt. Diese Erklärung ist jedoch unwahrscheinlich, da die Leber über einen großen Bestand an Esterasen verfügt, die in kurzer Zeit zur Freisetzung der Alkohole führen müßten. Unterschiede in der Utilisation durch die Gewebe dürften bei der Homogenität des Untersuchungsgutes nicht gegeben sein. Ebenso unwahrscheinlich ist eine unterschiedliche Eiweißbindung. Um verwertbare Schlüsse zuzulassen, müßten diese Ergebnisse erst an einer größeren Zahl von Untersuchungspersonen erweitert werden.

Zusammenfassung

Wir untersuchten das Verhalten des Cortisolspiegels im Plasma nach Prednisolongaben p.o. (1 mg pro kg Körpergewicht) bei Männern und Frauen über vier Stunden.

Zwischen beiden Versuchsreihen ergab sich ein signifikanter Geschlechtsunterschied. Bereits nach einer Stunde ist der Wert bei Frauen höher als bei Männern. Der Höchstwert liegt bei Frauen zwei Stunden, bei Männern eine Stunde nach der Hormonzufuhr. Der Spiegel sinkt dann bei Frauen von der zweiten Stunde an flach ab und ist nach vier Stunden noch deutlich erhöht, bei Männern sinkt der

Spiegel rascher, fast linear, ab, bis vier Stunden nach der Hormongabe nahezu der Ausgangswert erreicht ist.

Die östrogenbedingte Erhöhung des Transcortins bei Frauen wird als Ursache des Geschlechtsunterschiedes des Cortisolspiegels im Plasma diskutiert.

Nach Prednisolonacetatgaben bei Frauen findet sich keine Erhöhung des Plasmaspiegels.

Literaturverzeichnis

1) Yates F.E., Herbst A.L. und Urqu art J.: Endocrin. 63:887; 1958

2) Peterson R.E., Nokes G., Chen Ph.S. und Blach R.H.: J. of Clin. End. and Met. 20:495; 1960

3) Abelson D. und Borcherds D., J. Clin End. and Met. 10:1077; 1959

4) Porter C.C. und Silber R.H.: J. of Biol. chem. 185:201; 1950

5) Nelson D.H. und Samuels L.T.: J. of Clin. End. and Met. 12:519; 1952

6) Eik-Nes K., Nelson D.H. and Samuels L.T.: J. of Clin. End. and Met. 13:1218; 1953

7) Ammon R. und Dirscherl W.: Fermente, Hormone, Vitamine Band II 3. Aufl. Stuttg. Thieme V.

8) Lipman M.M., Kratz F.H. und Jailer J.W.: J. of Clin. End. and Met.: 22:268; 1962

9) Urquhart J., Yates F.E.und Herbst A.L.: Endocrin. 64:816; 1959

10) Glenister D.W. u. Yates F.E.: Endocrin. 68:747; 1961

11) Hagen A.A. u. Troop R.C.: Endocrin. 67:194; 1960

12) Forchielli E., Brown-Grant K. und Dorfman R.J.: Proc. Soc. exp. Biol. 99:594; 1958

13) Kitay J.I.: Endocrin. 68:818; 1961

14) Shull K.H. u. Bautisa E.: Endocrinology 70:842;1962

15) Tomkins G.M.: Biol. Chem. 225:13;1957

16) Recknagel R.O.: J. Biol. Chem. 227:273; 1957

17) Troop R.C.: Endocrin. 64:671; 1959

18) Recknagel R.O. und Glenn E.M.: Proc. Soc. Exp. Biol. and Med. 89:156; 1955

19) McKerns K.W., Kaleita E. und Bell P.H.: Rec. Prog. Hor. Res. 16:97; 1960

20) Slaunwhite W.R. und Sandberg A.A.: Fed. Proc. 15:357; 1956

21) Daughaday W.H.: J. Lab. and Clin. Med. 48:799; 1956

22) Slaunwhite W.R. und Sandberg A.A.: J. Clin. Inv. 38:384; 1959

23) Peterson R.E., Wyngaarden J.B., Guerra S.L., Brodie B.B. und Bunim J.J.: J. of Clin. Inv. 34:1779; 1955

24) Farese R.V. und Plager J.E.: J. Clin. Inv. 41:53; 1962

25) Slaunwhite W.R., Lockie G.N., Back N. und Sandberg A.A.: Science 135:1062; 1962

26) Seal U.S. und Doe R.P.: J. Biol. Chem. 237:3136; 1962

27) Daughaday W.H. und Mariz I.K.: Metab. 10:936; 1961

28) Sandberg A.A. und Slaunwhite W.R.: J. Clin. Inv. 38:1290: 1959

29) Kukral, J.C., Sporn J., Louch J. und Winzler R.J.: Am J. Phys. 204:262; 1963

30) Hartmann F.A., Lewis L.A., Thatcher, J.S. und Street J.H.: Endocrinol. 31:287, 1942

31) Westphal U., Williams W.C. und Ashley B.D.: Proc. Soc. Exp. Biol. and Med. 109:926; 1962

32) Bengmark S. and Olsson R.: J. Endocr. 25:293; 1962

33) Brenner G., Korte W. und Puck:A. Endocrin. 42:212; 1962

34) Bond H.E.: Nature 196:242; 1962

35) Szego C.M. und Roberts S.: J. Biol. Chem. 221:619; 1956

36) Horwitz J.P., Loud A.V. and Brooks S.C.: Exp. 18:414; 1962

37) Daughaday W.H.: A.M.A. Arch. intern. Med. 101:286; 1958

38) Schwarz K. und Kopetz K.: 7. Symposion d. Deutschen Ges. f. Endocr. Homburg/Saar 1960:263

39) Kopetz, K., Volkmer K. und Schwarz K.: 10. Sympos. d. Dtsch. Ges. f. Endocr. Wien 1963

40) Tanaka S. und Starr P.: J. clin. Endocr. 19:84; 1959

Lebenslauf

Am 26.10.1937 wurde ich als erste Tochter des Arztes Dr. Karl Cremer und der Hausfrau Meta Cremer, geb. Zinsser, in Düsseldorf geboren. Ab 1943 besuchte ich die Volksschule zunächst in Rastatt/Baden, in Freudenstadt und schließlich in Düsseldorf, wo ich in die Oberschule kam. 1948 wurde mein Vater Chefarzt des Städt. Krankenhauses Werdohl. Dort besuchte ich zwei Klassen der Mittelschule und dann in der Nachbarstadt Altena noch sechs Klassen der Oberschule, um 1957 das Abitur zu machen. Im gleichen Jahre begann ich das Medizinstudium in Freiburg im Breisgau, machte dort im Herbst 1959 die ärztliche Vorprüfung und hörte dann die klinischen Vorlesungen ab Winter 59/60 in München.

Im März 1963 bestand ich das Staatsexamen und arbeitete seither als Medizinalassistentin vier Monate in der I. Universitäts-Frauenklinik, drei Monate in der Universitäts-Nervenklinik und bin seit 1.12.63 auf der I. Med. Abteilung des Städtischen Krankenhauses Rechts der Isar in München.

Am 14.8.61 heiratete ich den Arzt Dr. Kurt Kopetz aus Dürrmaul bei Marienbad. Am 5.1.62 wurde unsere Tochter Irina geboren; sie starb am 18.4.62.